

خلاصه فارسی

خلاصه

چکیده:

مقدمه:

اضافه کردن مورفین به داروهای مورد استفاده در بیهوشی منطقه ایی منجر به بی دردی طولانی تری پس از جراحی می شود ولی از عوارض آن تهوع و استفراغ می باشد. در این مطالعه برآن شدیم تا اثر آتروپین اینتراتکال در کاهش تهوع و استفراغ ناشی از مورفین اینتراتکال در بیمارانی که تحت جراحی اندام تحتانی قرار می گیرند را بررسی کنیم.

روش کار:

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۱۲۰ بیمار کاندید جراحی اندام تحتانی ۷۰-۴۰ ساله با کلاس II-III انجمن بیهوشی آمریکا (ASA) انجام شد. بیماران به روش تخصیص تصادفی به دو گروه ۶۰ نفری A و B تقسیم شدند. در نهایت آنالیز آماری با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۱۴ و آزمونهای مورد استفاده در مورد مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه بر اساس نتایج آزمون تی مستقل و MANOVA بود و در مورد متغیرهای کیفی نیز از آزمونهای مربع کای و فیشر استفاده گردید. در هر دو گروه بیماران تحت spinal anesthesia با 2/5cc بوپیواکائین هیپرباریک نیم درصد و 0/2mg(1cc) مورفین اینتراتکال قرار گرفتند و همچنین در گروه A بیماران 0/1mg (1cc) آتروپین اینتراتکال و در گروه B بیماران 1cc سالین 0/9% دریافت کردند. سپس بر اساس چک لیست تهیه شده میزان تهوع و استفراغ بیماران در طی ۲۴ h هر یک ساعت تا ۶ ساعت و سپس در طی 6 ساعت بعد و سپس در طی ۱۲ ساعت دوم بررسی شد. همچنین میزان تغییرات ضربان قلبی و فشارخون در دقیقه های سه، پنج، ده و پانزده پس از دریافت آتروپین اینتراتکال بررسی شد. در این مطالعه میزان بی دردی با مورفین اینتراتکال نیز هر دو ساعت تا ۱۲ ساعت بررسی شد.

نتایج:

تغییرات علایم همودینامیک در قبل از تزریق دارو و در دقیقه ۳، ۵، ۱۰ و ۱۵ بعد از تزریق دارو در دو گروه دارای تفاوت آماری معنی داری نبود ($P>0.05$). هیچکدام از نمونه های گروه مداخله دچار تهوع و استفراغ نشده بودند در صورتی که این میزان در گروه شاهد ۱۷ درصد بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار شد ($p=0.000$). همچنین در بررسی میزان درد در دو گروه، گروه شاهد تعداد نمونه های بیشتری (۲۶ نفر) نسبت به گروه مداخله (۱۴ نفر) دارای میزان vas بیشتر از ۳ بودند که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار شد ($P=0.04$).

نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از آتروپین اینتراتکال در جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مورفین اینتراتکال در بیماران تحت عمل جراحی اندام تحتانی دارای نقش پسزایی است بدون اینکه باعث تغییرات همودینامیکی شود و همچنین نه تنها باعث اختلال در تسکین درد بعد از عمل نمی شود، بلکه باعث افزایش طول بی دردی نیز می شود.

کلیدواژه ها: بیهوشی، بی حسی منطقه ایی، آتروپین- اینترتکال، مورفین- اینترتکال، تهوع و استفراغ، جراحی اندام تحتانی

فصل اول: مقدمه و بیان مسئله

فصل اول : مقدمه و بیان مسئله

مقدمه:

پزشکان از دیرباز در طول تاریخ بشریت در صدد کاهش درد بیماران به روشهای مختلف بوده اند , که ابتدا بیشتر از روشهای خوراکی و استنشاقی استفاده می کردند ولی بعدها روشهایی چون تزریق عضلانی , داخل وریدی و جذب از طریق مخاطها ابداع گردید. یکی از دردهای شدید, درد ناشی از انجام اعمال جراحی بر روی بیماران بوده و همواره سعی بر این بوده که دردها کاهش یابد.

تا اینکه از سال ۱۸۴۰ میلادی از بیهوشی عمومی برای اعمال جراحی استفاده گردید. بیهوشی که در آن سالها برای بیماران القاء می شد دارای عوارض و خطرات زیادی بود که با پیشرفت علم بیهوشی و کشف داروها و روشهای بدیع با عوارض و خطرات کمتر برای بیمار پدید آمد. علی رغم پیشرفتهای موجود در علم بیهوشی باز هم انجام بیهوشی عمومی همراه با عوارض می باشد که گاه برای بیمار ناخوشایند است و حتی بعضی بیماران از بیهوش شدن واهمه دارند. به همین دلیل پزشکان در پی یافتن راهی برای انجام اعمال جراحی بدون درد و بدون بیهوشی عمومی برای بیماران شدند. تا اینکه در سال ۱۸۹۸ میلادی Bier بی حسی نخاعی را کشف کرد. در این روش با تزریق ماده بی حسی موضعی به داخل فضای ساب آراکنوئید (تحت عنکبوتیه) کانال نخاعی ایجاد بی حسی و بی حرکتی در اندام تحتانی , لگن و شکم می شود و عمل جراحی بدون مشکل خاص و بدون عوارض ناشی از بیهوشی عمومی امکان پذیر می گردد. با گذشت زمان تحقیقات در مورد این روش بیشتر انجام شد و داروهای مختلف برای انجام این نوع بی حسی با طول اثرهای مختلف کشف گردید.

همچنین از مخدرها برای تزریق به فضای ساب آراکنوئید , جهت بی دردی طولانی مدت پس از عمل و حتی تسکین دردهای شدید دیگر که به داروهای معمول پاسخ نمی دهد استفاده گردید.

امروزه بی حسی نخاعی یکی از روشهای مقبول و گاهی انتخابی در اعمال جراحی اندام تحتانی, لگن و شکم می باشد._____د.

بیان مسئله:

بیحسی اسپینال و اپیدورال که در مجموع به عنوان بلوک نورواکزیال شناخته می شوند زیر گروهی از بیحسی های ناحیه ای یا هدایتی هستند.

بسیاری از جراحیهای ارتوپدی با Regional anesthesia انجام می شوند.

RA ممکن است بروز عوارض Major perioperative با روشهای مشخص جراحی را کاهش دهد از جمله (DVT) Deep vein thrombosis , Pulmonary embolism , Blood loss , عوارض تنفسی و مرگ. همچنین درمان درد بعد از عمل یک مشکل Significant بعد از جراحیهای ارتوپدی می باشد که تکنیک RA می تواند منجر به کاهش یا رفع درد شود. RA ممکن است یک بی دردی اجباری را ایجاد کند , همچنین درد حاد شدید بعد از جراحی ارتوپدی می تواند به سمت Chronic pain syndrome پیشرفت کند که با درمان آگرسوآنالژزی حول و حوش عمل کاهش می یابد.

در RA از دستکاری راه هوایی دور می شویم , بیمار هوشیار می تواند برای Position بهتر جهت جراحی کمک کند. (1)

در مطالعات متعدد نشان داده شده که اضافه کردن اپیونید به داروهای مورد استفاده در RA منجر به بی دردی طولانی تری پس از جراحی می شود از جمله اپیونیدها بی که در این زمینه استفاده می شود مورفین می باشد.

مورفین اینتراتکال برای تسکین و رفع درد پس از عمل با عوارض جانبی همچون تهوع و استفراغ , Retention ادراری , خارش و دپرسیون تنفسی تاخیری همراه می باشد. در مطالعه ای در

سال 1990 نشان داده شد که عوارض مورفین اینتراتکال با دوز مورفین به کاررفته ارتباط دارد. (3)

همانطور که اشاره شد مورفین اینتراتکال منجر به افزایش دوره بی دردی پس از عمل میشود ولی از عوارض آن تهوع و استفراغ می باشد , همچنین همانطور که می دانیم در طی بلوک نورواکزیال یکی از ارگان هایی که تحت تاثیر قرار می گیرد GI می باشد , تهوع و استفراغ ممکن است در بالای 20% بیماران با بلوک نورواکزیال (بدون دریافت مورفین اینتراتکال) همراه باشد که به دلیل فعالیت بدون مقابله واگ (پاراسمپاتیک) و هیپرپرستالتیسم میباشد. (4) پیشگیری از تهوع و استفراغ بدلیل بلوک نورواکزیال و مورفین اینتراتکال استفاده شده برای طولانی کردن بی دردی پس از جراحی از مسائلی است که به آن توجه شده است . در مطالعات متعددی روشهای متفاوتی بررسی شده است . در مطالعه ای که در سال 1996 انجام شد اثر پلازیل برای پیشگیری از تهوع و استفراغ در بیمارانی که به دلیل سزارین تحت Spinal Anesthesia قرار گرفتند بررسی شد. (5) در مطالعه دیگری که در سال 2005 انجام شد اثر اندانسترون خوراکی و وریدی برای کاهش تهوع و استفراغ و خارش پس از مورفین اینتراتکال بررسی شد . (6)

در مطالعه ای که در سال 2011 انجام شد , نشان داده شد که آتروپین به صورت اینتراتکال منجر به کاهش تهوع و استفراغ بیشتر از مواردی که آتروپین به صورت وریدی استفاده شده می تواند بشود, (آتروپین وریدی موثر در تهوع ناشی از High Spinal Anesthesia [بالاتر از T5] می باشد(4)) در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند هر سه گروه جهت سزارین الکتیو تحت Spinal Anesthesia با 12/5mg مارکائین 0/5% و 200 ماکرو مورفین قرار گرفتند در گروه اول 100 ماکرو آتروپین اینتراتکال و سالین وریدی و در گروه دوم سالین اینتراتکال و 100 ماکرو آتروپین وریدی و در گروه سوم سالین به صورت وریدی و اینتراتکال تجویز شد و اثرات

آن در کاهش تهوع و استفراغ بررسی شد و نشان داده شد , گروه اول میزان تهوع و استفراغ 15% و گروه دوم 35% و گروه سوم 49% می باشد.(7) با توجه به توضیحات داده شد در این مطالعه برآن شدیم تا اثر آتروپین اینتراتکال در کاهش تهوع و استفراغ ناشی از مورفین اینتراتکال در بیمارانی که تحت جراحی اندام تحتانی قرار می گیرند را بررسی کنیم .

اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS):

الف-هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین تاثیر آتروپین اینتراتکال بر جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مورفین اینتراتکال در بیماران جراحی اندام تحتانی

ب-اهداف فرعی (Specific Objectives):

- ۱) تعیین و مقایسه میزان تهوع و استفراغ در دو گروه مداخله و شاهد
- ۲) تعیین و مقایسه تغییرات HR و BP در گروه مداخله و شاهد
- ۳) تعیین و مقایسه طول مدت بی دردی با مورفین اینتراتکال در گروه شاهد

و مداخله

ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives):

استفاده از روشی که با کمترین عوارض منجر به کاهش تهوع و استفراغ ناشی از دریافت مورفین اینتراتکال شود که جهت افزایش طول مدت بی دردی بعد از عمل استفاده می شود.

د-فرضیه ها (Hypothesis) یا سوال های پژوهش:

- ۱) میزان تهوع و استفراغ در گروه مورد مداخله کمتر است.
- ۲) میزان افزایش HR و BP در گروه مورد مداخله بیشتر است.
- ۳) طول مدت بی دردی در بیمارانی که مورفین اینتراتکال دریافت می کنند بیشتر است.

فصل دوم : مروری بر متون

بررسی متون:

در یک مطالعه در سال 2008 تاثیر بی دردی به دنبال آرتروسکوپی زانو در بیمارانی که تحت Unilateral spinal anesthesia با Hyperbaric bupivacain قرار گرفتند با بیمارانی که Hyperbaric bupivacain و مورفین اینتراتکال دریافت کردند، مقایسه شد. در این مطالعه 60 بیمار به طور رندم جمع آوری شد و به دو گروه تقسیم شدند گروه B (bupivacain N=30) و گروه BM (bupivacain+Morphine N=30) و نشان داده شده طول مدت بی دردی در 24h اول پس از جراحی در گروه BM طولانی تر بود. (2)

مورفین اینتراتکال برای تسکین و رفع درد پس از عمل با عوارض جانبی همچون تهوع و استفراغ، Retention ادراری، خارش و دپرسیون تنفسی تاخیری همراه می باشد. در مطالعه ای در سال 1990 نشان داده شد که عوارض مورفین اینتراتکال با دوز مورفین به کاررفته ارتباط دارد. در این مطالعه تاثیر بی دردی مورفین اینتراتکال و میزان عوارض جانبی از دوز 0/2mg — 00/0 در بیماران تحت کله سیستکتومی بررسی شد و نشان داده شد کمترین دوز مورفین برای ایجاد بی دردی پس از عمل 0/06mg می باشد، دپرسیون تنفسی در بیمارانی که 0/15mg و 0/2mg مورفین اینتراتکال دریافت کردند بیشتر از بیمارانی که دوز پایین تر مورفین دریافت کردند بود. تهوع و استفراغ با دوزهای 0/12mg، 0/15mg، 0/2mg بیشتر دیده شد، پس در این مطالعه نشان داده شد دوز مورفین بین 0/06mg تا 0/12mg در ایجاد بی دردی پس از 24h از جراحی و عوارض جانبی کمتر موثر می باشد. (3)

در مطالعه ای که در سال 1996 انجام شد اثر پلازیل برای پیشگیری از تهوع و استفراغ در بیمارانی که به دلیل سزارین تحت Spinal Anesthesia قرار گرفتند بررسی شد، در این مطالعه نشان داده شد که پلازیل تهوع و استفراغ را در بیماران تحت سزارین با تکنیک Spinal

Anesthesia کاهش می دهد ولی بدون عوارض جانبی نمی باشد از جمله عوارض جانبی آن Dystonic Reaction , sedation , agitation , anxiety و همچنین در بعضی موارد Supra ventricular tachycardia بعد از 10mg پلازیل وریدی می باشد. (5)

در مطالعه دیگری که در سال 2005 انجام شد اثر اندانسترون خوراکی و وریدی برای کاهش تهوع و استفراغ و خارش پس از مورفین اینتراتکال بررسی شد و نشان داده شد تفاوت واضحی بین اندانسترون خوراکی و وریدی و بیمارانی که این دارو را دریافت نکردند در کاهش تهوع و استفراغ وجود ندارد هر چند میزان خارش و نیاز به داروهای Antipruritic با این دارو کاهش می یابد. (6)

در مطالعه ای که در سال 2011 انجام شد , نشان داده شد که آتروپین به صورت اینتراتکال منجر به کاهش تهوع و استفراغ بیشتر از مواردی که آتروپین به صورت وریدی استفاده شده می تواند بشود, (آتروپین وریدی موثر در تهوع ناشی از High Spinal Anesthesia [بالاتر از T5] می باشد(4)) در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند هر سه گروه جهت سزارین الکتیو تحت Spinal Anesthesia با 12/5mg مارکائین 0/5% و 200 ماکرو مورفین قرار گرفتند در گروه اول 100 ماکرو آتروپین اینتراتکال و سالین وریدی و در گروه دوم سالین اینتراتکال و 100 ماکرو آتروپین وریدی و در گروه سوم سالین به صورت وریدی و اینتراتکال تجویز شد و اثرات آن در کاهش تهوع و استفراغ بررسی شد و نشان داده شد , گروه اول میزان تهوع و استفراغ 15% و گروه دوم 35% و گروه سوم 49% می باشد. (7)

فصل سوم : مواد و روش کار

جدول متغیرها :

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی	کیفی	تعریف علمی	مقیاس
-------------	-------	--------	-----	------	------------	-------

		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
میلی گرم					*		*	بوپرواکائین و مورفین
میلی گرم					*		*	آتروپین
میلی گرم					*		*	بوپرواکائین و مورفین
میلی لیتر					*		*	نرمال سالین
mild/ moderate/ severe	بر اساس چک لیست بر اساس mild/ moderate/severe			*		*		میزان تهوع و استفراغ
Per/min	تعداد ضربان قلب در دقیقه			*		*		میزان HR
mmHg	تعداد ضربان قلب در دقیقه				*	*		میزان BP
vas	بر اساس چک لیست				*	*		طول مدت بی دردی

نوع مطالعه: (Type of Study)

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می باشد.

روش اجرا و طراحی تحقیق (Methodology & Research Design):

در این مطالعه بیماران بیمارستان شهید رجایی قزوین که تحت عمل جراحی الکتیو اندام تحتانی قرار می گیرند، به صورت تصادفی به دو گروه A و B تقسیم می شوند و هر دو گروه تحت Spinal Anesthesia با 2/5cc Bupivacain hyperbaric 0/5% و (1cc) 0/2mg مورفین اینتراتکال قرار می گیرند ، در گروه A بیماران (1cc) 0/1mg آتروپین اینتراتکال و در گروه B بیماران 1cc سالین 0/9% دریافت می کنند ، سپس بر اساس چک لیست تهیه شده میزان تهوع و استفراغ بیماران در طی ۲۴ h هر ۱ ساعت تا ۶ ساعت و سپس در طی 6 ساعت بعد و سپس در طی ۱۲ ساعت دوم بررسی می شود ، همچنین میزان تغییرات HR و BP در دقیقه های سه ، پنج ، ده و پانزده پس از دریافت آتروپین اینتراتکال بررسی می شود. در این مطالعه میزان بی دردی با مورفین اینتراتکال نیز هر دو ساعت تا ۱۲ ساعت بررسی می شود . معیارهای ورود به این طرح عبارتند از : بیماران با رنج سنی 40 – 70؛ بیماران تحت جراحی اندام تحتانی معیارهای خروج از طرح عبارتند از : ۱. بیماران با سابقه بیماریهای نورولوژیک و نوروماسکولا ۲. بیماران دیابتی ۳. بیماران با نوروپاتی پریفرال ۴. بیمارانی که تحت درمان مزمن با آنالژزی ها هستند. ۵. عفونت در محل spinal ۶. حساسیت به آنستزی لوکال یا مورفین ۷. بیمارانی که از قبل از عمل تهوع و استفراغ داشتند و یا در طی 48h قبل ضد تهوع و استفراغ دریافت کردند ۸. خانم ها در دوره mense ۹. آرتروسکوپی ۱۰. بیماران با عدم رضایت ۱۱. بیماران که پس از تزریق اینتراتکال دچار کاهش فشار خون شده و نیاز به دریافت آفرین پیدا می کنند ۱۲. بیماران با اختلالات انعقادی

موارد مهم در روش اجرا:

۱. تمام بیماران پس از Spinal Anesthesia , 0/03mg/kg میدازولام وریدی دریافت کنند .

II. ضددرد مورد نیاز بیماران در بخش در طی زمان کنترل توسط NSAID (شیاف دیکلوفناک در صورت نداشتن کنتراندیکاسیون مانند مشکلات کلیوی و گوارشی) بر اساس درخواست بیمار با VAS (visual analog scale) بالای ۳ کنترل می شود و تهوع و استفراغ بر اساس شدت mild (نیاز به داروندارد), moderate (با پلازیل 10mg وریدی کنترل می شود), severe (با پلازیل کنترل نمی شود و نیاز به اندانسترون 4mg وریدی می باشد) درمان می شود.

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری (Sampling Procedures):

تعداد 120 بیمار در رنج سنی 70 – 40 ساله در بیمارستان شهید رجایی که تحت جراحی الکتیو اندام تحتانی قرار می گیرند به روش تصویص تصادفی از نوع Balance Block Randomization به دو گروه تقسیم می شوند به این صورت که بلوکهای A و B نوشته می شود {AABB(1) و BBAA(2) و BAAB(3) و ABBA(4) و ABAB(5) و BABA(6)} سپس بر اساس جدول اعداد تصادفی 30 بلوک ثبت می شود و بر اساس ترتیب A و B بیماران گروه مداخله و شاهد مشخص میشوند. در این مطالعه تعداد 60 بیمار از فرمول زیر و بر اساس رفرنس شماره 7 به دست آمده است. که در این فرمول P1 براساس رفرنس اشاره شده 49% میزان تهوع و استفراغ درگروه شاهد و P2 بر اساس رفرنس اشاره شده 15% میزان تهوع و استفراغ در گروه مداخله می باشد.

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها :

بر اساس چک لیست تهیه شده داده ها جمع آوری می شود و بر اساس نرم افزار SPSS وارد کامپیوتر شده و آنالیز داده ها با T-Test ، MANOVA و Man whatny در مورد مقادیر کمی مورد بررسی قرار میگیرد.

ملاحظات اخلاقی (Ethical Review):

طرح پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه انجام می گردد، اطلاعات حاصل از طرح به صورت کلی و بدون نام منتشر می گردد، طرح برای بیماران توضیح داده می شود و بیماران با رضایت وارد طرح می شوند، اگر بیماران دچار عوارض شدند از طرح خارج می شوند.

فصل چهارم : نتایج و یافته ها

همانطور که در جدول شماره ۱ نشان داده می شود میانگین سنی گروه B ۵۰ سال با انحراف معیار

13.4

و میانگین سنی گروه A, ۵۴ سال با انحراف معیار 15.7 می باشد و از لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه ملاحظه نمی شود

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	تعداد	P-Valua
سن	گروه B	50.4000	13.45577	60	0.17

	گروه A	54.7000	15.78381	60	
--	--------	---------	----------	----	--

جدول شماره ۱: تفاوت شرکت کنندگان از لحاظ سن

جدول شماره ۲ تفاوت گروه هها از لحاظ جنسی را نشان می دهد. طبق این جدول تعداد نمونه های مرد در گروه B ۳۷ و در گروه A ۴۶ نفر و تعداد نمونه های زن در گروه B ۲۳ و در گروه A ۱۴ نفر می باشد که تفاوت معنی داری نیز بین دو گروه وجود نداشت.

متغیر	گروه	مرد		زن		تعداد	P-Valua
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
جنس	گروه B	37	30.8	23	19.2	60	0.534
	گروه A	46	38.3	14	11.7	60	

جدول شماره ۲: تفاوت شرکت کنندگان از لحاظ جنس

طبق جدول شماره ۳ بین دو گروه از لحاظ نوع عمل جراحی ارتوپدی انجام شده تفاوت معنی داری وجود ندارد.

pvalue	درصد و فراوانی		گروه
	B	A	

۰/۱۸	شکستگی فمور	۱۰ (۱۶٪)	۹ (۱۵٪)
	آمپوتاسیون	۵ (۸٪)	۵ (۸٪)
	شکستگی مچ پا	۱۸ (۳۰٪)	۲۰ (۳۳٪)
	شکستگی زانو	۸ (۱۳٪)	۶ (۱۰٪)

متغیر	گروه	تعداد	درصد	تعداد کل	P-Valua
-------	------	-------	------	----------	---------

	شکستگی ساق پا	۱۹ (۳۱٪)	۱۹ (۳۱٪)
	تعویض مفصل	۰	۱ (۱٪)
	تعداد کل	۶۰ (۱۰۰٪)	۶۰ (۱۰۰٪)

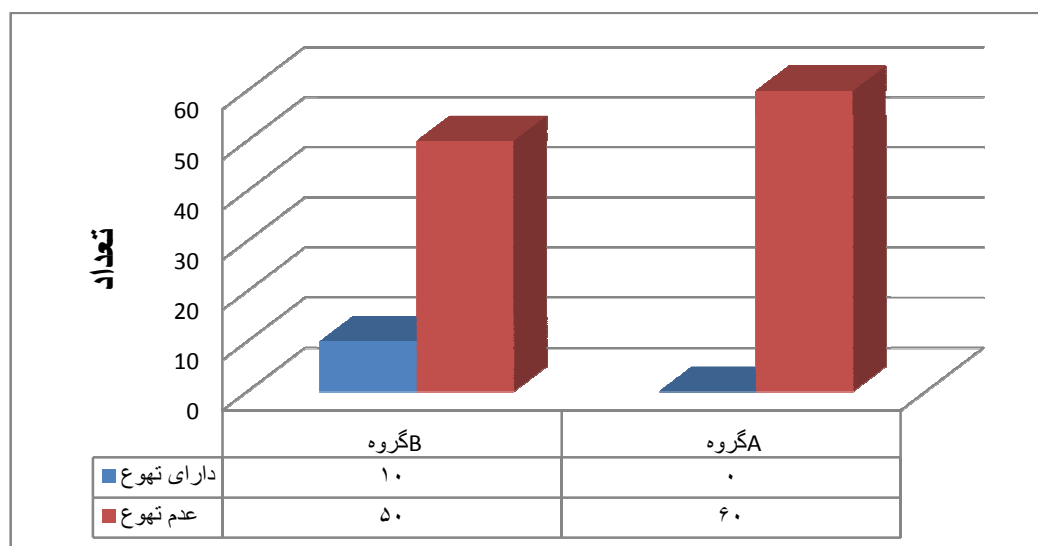
جدول شماره ۳: تفاوت دو گروه از لحاظ نوع عمل جراحی ارتوپدی

در این مطالعه ۷ بیمار پس از انجام Spinal Anesthesia به دلیل درد در شروع جراحی و Fail شدن تزریق داخل نخاعی تحت بیهوشی جنرال قرار گرفتند و از مطالعه خارج شدند و با ۷ بیمار جدید جایگزین شدند.

جدول شمار ۴ تفاوت دو گروه را از لحاظ داشتن تهوع و استفراغ در دو گروه نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود در گروه A هیچکدام از نمونه ها دارای تهوع و استفراغ نبودند در حالی که در گروه B ۱۰ نفر از نمونه ها دارای تهوع و استفراغ بودند. آزمون آماری تفاوت معنی دارای را در دو گروه از لحاظ داشتن تهوع و استفراغ نشان داد. (نمودار شماره ۱)

		عدم تهوع	دارای تهوع		میزان تهوع و استفراغ
X ² =29.400 0.000	60	50	10	گروه B	
	60	60	0	گروه A	

جدول شماره ۴: تفاوت میزان تهوع و استفراغ در دو گروه



نمودار شماره ۱: تفاوت میزان تهوع و استفراغ در دو گروه

جهت بررسی تاثیر مداخله بر روی علایم همودینامیک بیماران ابتدا نتایج بدست آمده در دو گروه توسط آزمون **Repeated MeasureMNOVA** در زمانهای مشابه در قبل از تزریق و هنگام تزریق مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و سپس میزان تغییرات میانگین متغیر ها در دو گروه با آزمون آماری تی تست مورد بررسی قرار گرفت.

همانطور که جدول شماره ۵ نشان می دهد دو گروه دارای تفاوت آماری معناداری از لحاظ پارامترهای همودینامیک نیستند.

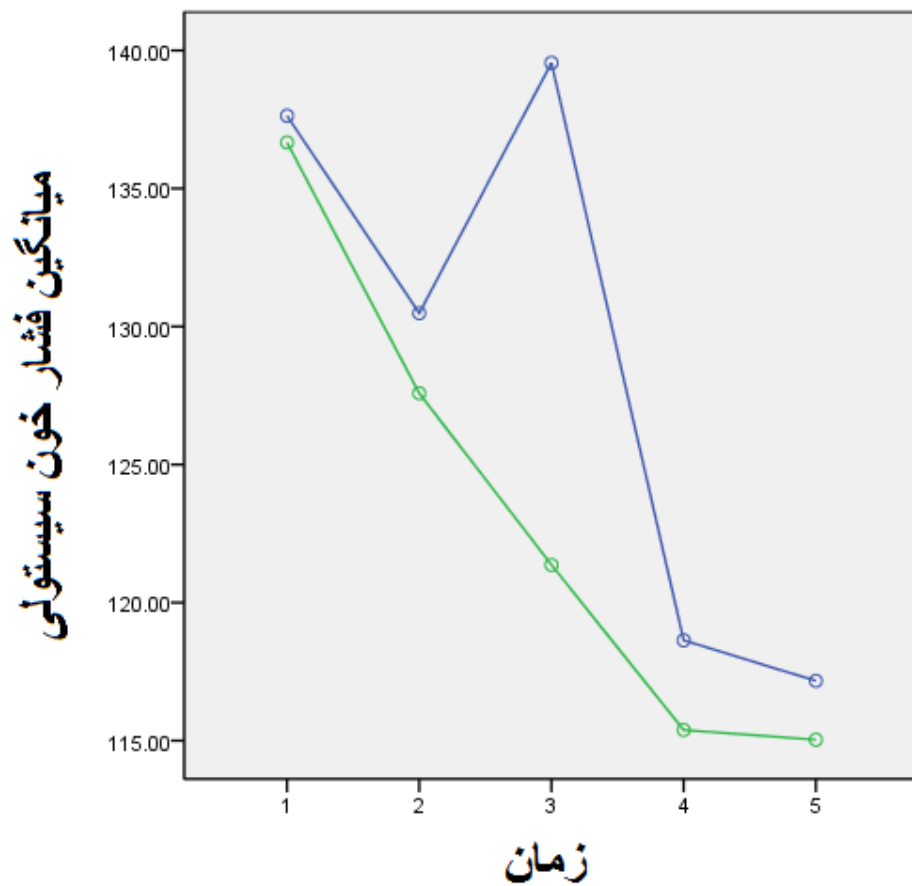
جدول شماره ۵: تفاوت پارامترهای همودینامیک قبل از تزریق دارو در دو گروه

میانگین فشار سیستولی در زمانهای مشابه دارای تغییرات معنی دار درون گروهی نبوده و نشان دهنده عدم تاثیر مداخله بر روی فشار خون سیستولی می باشد $P=0.7$, همچنین تغییرات بین دو گروه نیز مشابه می باشد و دارای تفاوت معنی داری نیست. (جدول شماره ۶ و شکل شماره ۱)

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	P-Valua
فشار سیستول	گروه B	137.6333	18.70554	0.774
	گروه A	136.6667	18.08986	
فشار دیاستول	گروه B	80.2833	10.94995	0.907
	گروه A	80.5333	12.48384	
تعداد ضربان قلب	گروه B	85.6833	13.41450	0.564
	گروه A	84.3000	12.76821	

جدول شماره ۶: مقایسه تغییرات فشار سیستولی شریانی در زمانهای مشابه در دو گروه

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	آزمون آماری
میزان فشار سیستول قبل از تزریق	گروه B	137.6333	18.70554	F= 0.4
	گروه A	136.6667	18.08986	
میزان فشار سیستول در دقیقه ۳	گروه B	130.4833	20.11534	P=0.7
	گروه A	127.5833	22.91420	
میزان فشار سیستول در دقیقه ۵	گروه B	139.5500	129.20886	
	گروه A	121.3667	18.72094	
میزان فشار سیستول در دقیقه ۱۰	گروه B	118.6333	13.03446	
	گروه A	115.3833	20.53529	
میزان فشار سیستول در دقیقه ۱۵	گروه B	117.1667	12.80912	
	گروه A	115.0333	17.34688	



شکل ۱: نمودار میانگین فشارهای شریانی سیستولی در زمانهای مشابه در دو گروه

۱: ۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ۲: ۱۰ دقیقه بعد از تزریق دارو ۳: ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ۴: ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو

جدول شماره ۷ میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی را در دو گروه بعد از تزریق دارو در دقیقه ۳، ۵، ۱۰ و ۱۵ نشان می دهد. همانطور که این جدول نشان می دهد در هیچ کدام از دقایق میزان فشار خون سیستولی در دو گروه دارای تفاوت آماری معنی داری نبود. (نمودار شماره ۲)

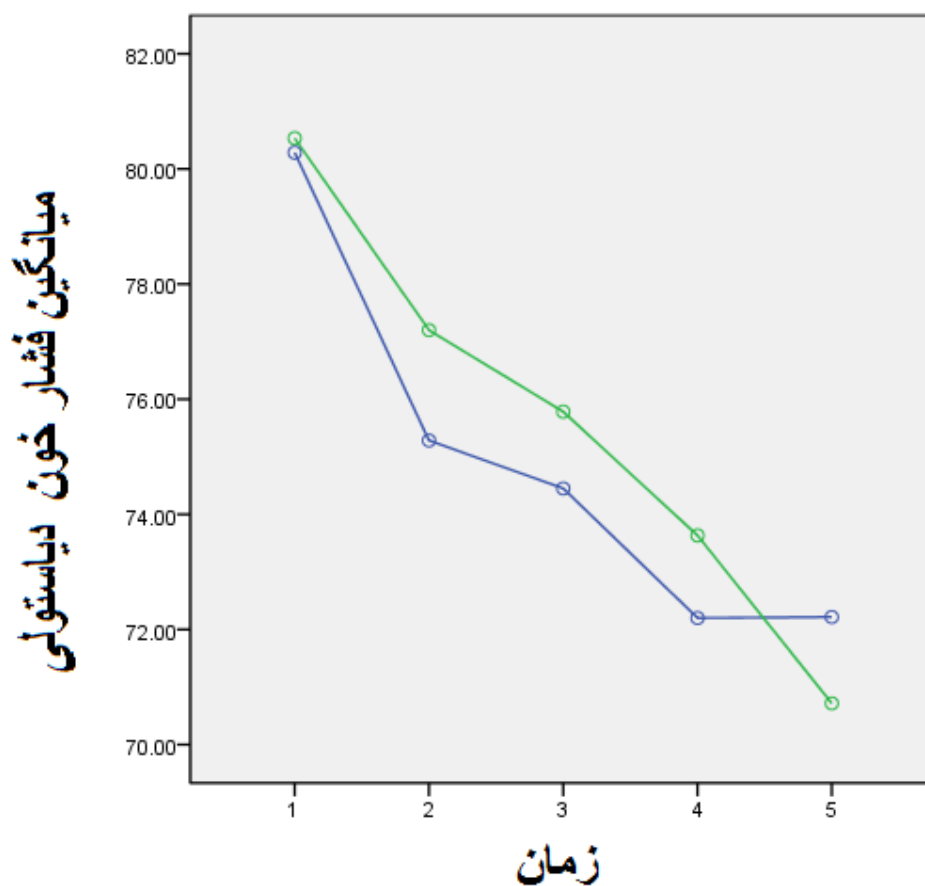
متغیر	گروه	P-Valua
میزان فشار سیستول در دقیقه ۳	گروه B	0.463
	گروه A	
میزان فشار سیستول در دقیقه ۵	گروه B	0.285
	گروه A	
میزان فشار سیستول در دقیقه ۱۰	گروه B	0.303
	گروه A	
میزان فشار سیستول در دقیقه ۱۵	گروه B	0.445
	گروه A	

جدول شماره ۷: تفاوت تغییرات فشارخون سیستولی بر مبنای میلی متر جیوه در گروه ها بعد از تزریق دارو

میانگین فشار دیاستولی در زمانهای مشابه دارای تغییرات معنی داری نبوده و نشان دهنده عدم تاثیر مداخله بر روی فشار خون دیاستولی می باشد $P=0.5$, همچنین تغییرات بین دو گروه نیز مشابه می باشد و دارای تفاوت معنی داری نیست. (جدول شماره ۸ و شکل شماره ۲)

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	آزمون آماری
میزان فشار خون دیاستول قبل از تزریق دارو	گروه B	80.2833	10.94995	F= 0.7
	گروه A	80.5333	12.48384	
میزان فشار دیاستول در دقیقه 3	گروه B	75.2833	13.47577	P=0.5
	گروه A	77.2000	15.46105	
میزان فشار دیاستول در دقیقه 5	گروه B	74.4500	11.33530	
	گروه A	75.7833	14.22232	
میزان فشار دیاستول در دقیقه 10	گروه B	72.2000	10.46350	
	گروه A	73.6333	13.46303	
میزان فشار دیاستول در دقیقه 15	گروه B	72.2167	10.18489	
	گروه A	70.7167	11.11434	

جدول شماره ۸: مقایسه تغییرات فشار دیاستول شریانی در زمانهای مشابه در دو گروه



شکل ۲: نمودار میانگین فشارهای شریانی دیاستولی در زمانهای مشابه در دو گروه

۱: ۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ۲: ۱۰ دقیقه بعد از تزریق دارو ۳: ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ۴: ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو

جدول شماره ۹ میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولی را در دو گروه بعد از تزریق دارو در دقیقه ۳، ۱۰، ۱۵ و ۵ نشان می دهد. همانطور که این جدول نشان می دهد میانگین دو گروه از فشار خون دیاستولی دارای تفاوت آماری معنی داری نبود. (نمودار شماره ۲)

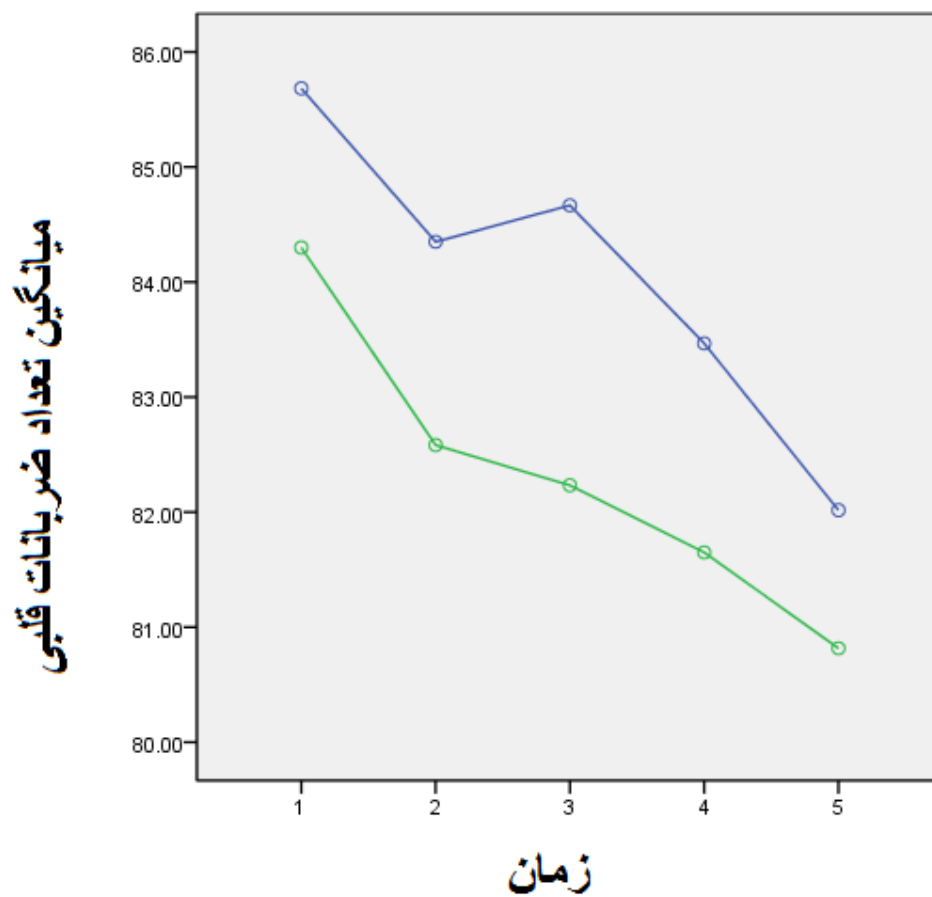
متغیر	گروه	P-Valua
میزان فشار دیاستول در دقیقه ۳	گروه B	0.471
	گروه A	
میزان فشار دیاستول در دقیقه ۵	گروه B	0.571
	گروه A	
میزان فشار دیاستول در دقیقه ۱۰	گروه B	0.516
	گروه A	
میزان فشار دیاستول در دقیقه ۱۵	گروه B	0.442
	گروه A	

جدول شماره ۹: تفاوت تغییرات فشار خون دیاستولی بر مبنای میلی متر جیوه در گروه ها بعد از تزریق دارو

میانگین تعداد ضربانات قلبی در زمانهای مشابه دارای تغییرات معنی داری نبوده و نشان دهنده عدم تاثیر مداخله بر روی ضربان قلب بیماران می باشد $P=0.92$, همچنین تغییرات بین دو گروه نیز مشابه می باشد و دارای تفاوت معنی داری نیست. (جدول شماره ۱۰ و شکل شماره ۳)

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	آزمون آماری
تعداد ضربان قلب قبل از تزریق	گروه B	85.6833	13.41450	F=0.22
	گروه A	84.3000	12.76821	
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۳	گروه B	84.3500	13.35922	P=0.92
	گروه A	82.5833	11.16030	
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۵	گروه B	84.6667	13.34251	
	گروه A	82.2333	10.93489	
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۱۰	گروه B	83.4667	16.71340	
	گروه A	81.6500	11.26390	
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۱۵	گروه B	82.0167	11.82713	
	گروه A	80.8167	12.17874	

جدول شماره ۱۰: مقایسه میزان تغییرات میانگین تعداد ضربانات قلبی در زمانهای مشابه در دو گروه



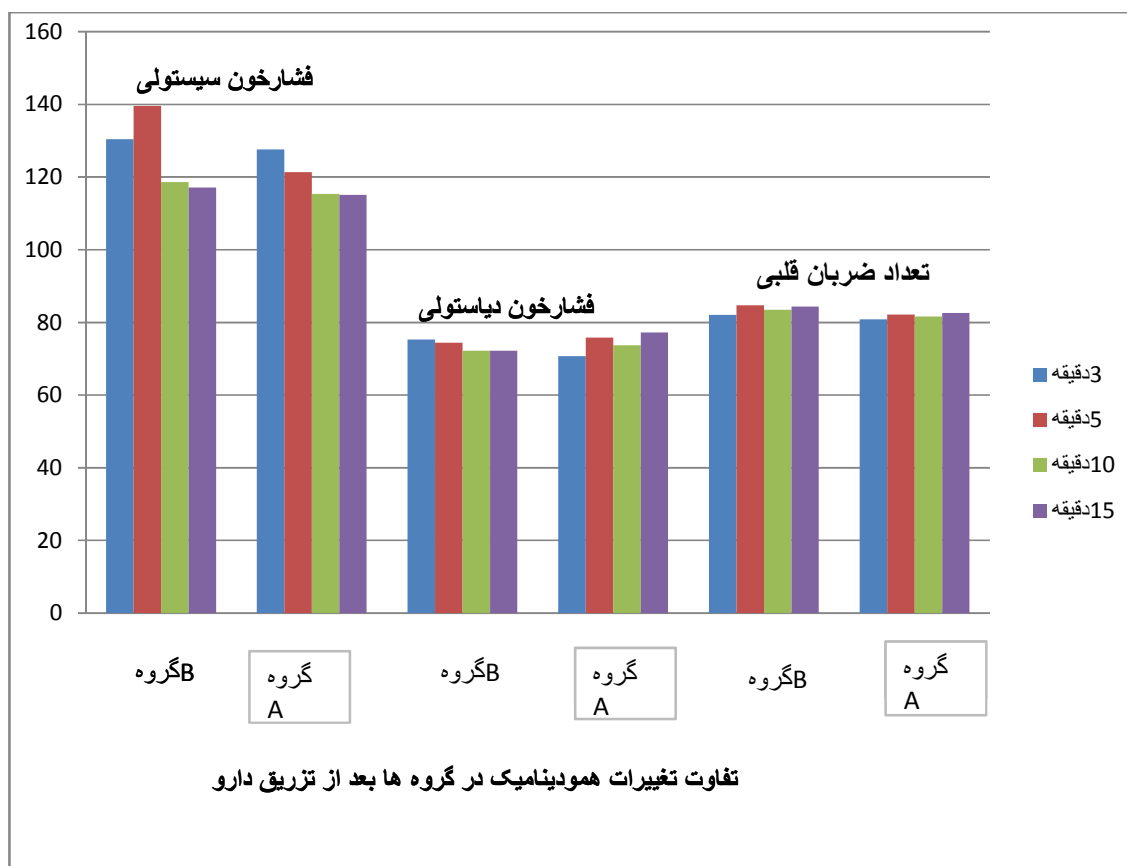
شکل ۳: نمودار میانگین تعداد ضربات قلبی در زمانهای مشابه در دو گروه

۱: ۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ۲: ۱۰ دقیقه بعد از تزریق دارو ۳: ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ۴: ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو

جدول شماره ۱۱ میانگین و انحراف معیار تعداد ضربان قلب را در دو گروه بعد از تزریق دارو در دقیقه ۳، ۵، ۱۰ و ۱۵ نشان می دهد. همانطور که این جدول نشان می دهد میانگین دو گروه از لحاظ تعداد ضربان قلبی دارای تفاوت آماری معنی داری نبود. (نمودار شماره ۲)

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	P-Valua
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۳	گروه B	84.3500	13.35922	0.433
	گروه A	82.5833	11.16030	
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۵	گروه B	84.6667	13.34251	0.277
	گروه A	82.2333	10.93489	
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۱۰	گروه B	83.4667	16.71340	0.487
	گروه A	81.6500	11.26390	
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۱۵	گروه B	82.0167	11.82713	0.585
	گروه A	80.8167	12.17874	

جدول شماره ۱۱: تفاوت تغییرات تعداد ضربان قلب در گروه ها بعد از تزریق دارو

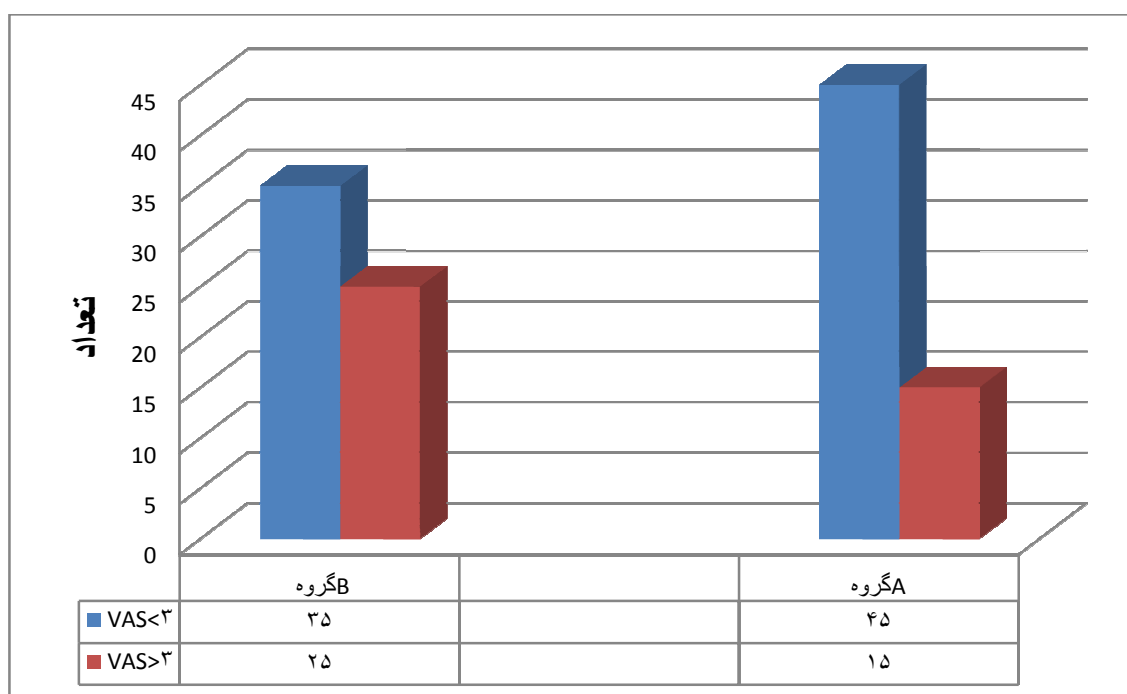


نمودار شماره ۲: تفاوت تغییرات همودینامیک در گروه ها بعد از تزریق دارو

جدول شماره ۱۲ تفاوت شدت درد را در دو گروه بر اساس آزمون ویتنی نشان می دهد. طبق جدول تفاوت معنی داری در شدت درد بر اساس معیار VAS در بین دو گروه بعد از تزریق دارو دیده شد. و در گروه B تعداد نمونه های کمتری دارای میزان VAS کمتر از ۳ بودند. (نمودار شماره ۳)

متغیر	گروه	VAS<3	VAS>3	تعداد کل	P-Valua
میزان درد بر اساس VAS	گروه B	35	25	60	0.02
	گروه A	45	15	60	

جدول شماره ۱۲: تفاوت شدت درد بر اساس VAS در دو گروه

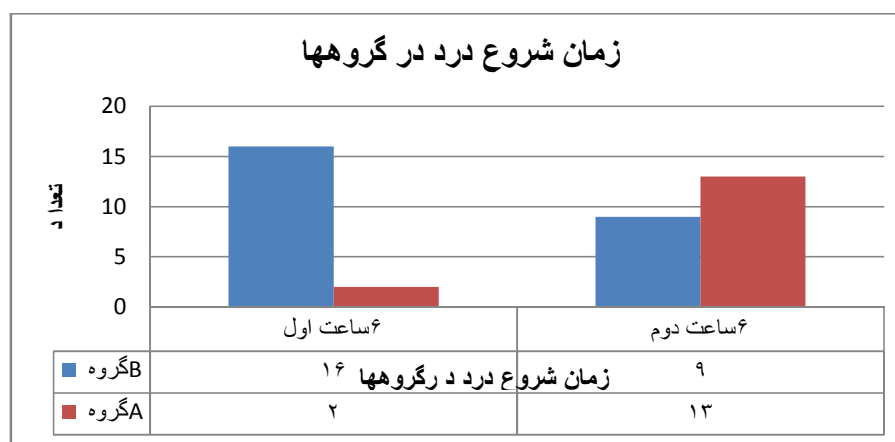


نمودار شماره ۳: تفاوت شدت درد بر اساس VAS در دو گروه

جدول شماره ۱۳ نشان می دهد ۶۴ درصد زمان شروع درد در گروه B در ۶ ساعت اول می باشد در صورتیکه در گروه A تنها ۱۳.۳ درصد نمونه ها در ۶ ساعت اول شروع درد را داشتند و در گروه B ۳۶ درصد نمونه ها در ۶ ساعت دوم درد داشتند در حالیکه در گروه A این میزان ۸۶.۷ درصد بود. که تفاوت شروع درد در دو گروه دارای معنی داری بود. (نمودار شماره ۴)

متغیر	گروه	۶ ساعت اول	۶ ساعت دوم	تعداد کل	P-Valua
زمان شروع درد	گروه B	۶۴٪ (۱۶)	۳۶٪ (۹)	۲۵	۰.۰۰۳
	گروه A	۱۳.۳٪ (۲)	۸۶.۷٪ (۱۳)	۱۵	

جدول شماره ۱۳: تفاوت زمان شروع درد در گروهها



نمودار شماره ۴: تفاوت زمان شروع درد در گروهها

متغیر	A گروه	B گروه	P-Valua
زمان شروع درد در ۲ ساعت اول	0	0	0.003
زمان شروع درد در ۲ ساعت دوم	0	2(8%)	
زمان شروع درد در ۲ ساعت سوم	2(13.3%)	14(56%)	
زمان شروع درد در ۲ ساعت چهارم	10(66.6%)	7(28%)	
زمان شروع درد در ۲ ساعت پنجم	2(13.3%)	1(4%)	
زمان شروع درد در ۲ ساعت ششم	1(6.6%)	1(4%)	
تعداد کل	۱۵	۲۵	

جدول شماره ۱۴: زمان شروع درد ($VAS > 3$) در بررسی هر دو ساعت

فصل پنجم : بحث

فصل پنجم : بحث

بعد از بیان تئوری تأثیر بهتر آتروپین اینتراتکال نسبت به نوع وریدی در جلوگیری از تهوع و استفراغ توسط Ramaioli در سال ۱۹۹۶ (۸) و بعد از آن انجام اولین مطالعه جهت تأیید این نظریه در سال ۲۰۱۱ توسط Baciarello مطالعه ای در این راستا انجام نشده است. (۷) نتایج مطالعه ما به صورت بسیار قوی و معنی داری تأثیر آتروپین اینتراتکال را در جلوگیری از تهوع و استفراغ در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. این تأثیر به صورتی بود که آتروپین اینتراتکال با علایم همودینامیک و تسکین درد بیماران تداخلی ایجاد نکرد و حتی باعث افزایش طول مدت بی دردی شد.

مواد آنتی کولینرژیک از طریق مهار گیرنده های موسکارینی در چندین ناحیه در بصل النخاع که با تحریک رسپتورهای شیمیایی باعث ایجاد تهوع و استفراغ می شوند، از تهوع و استفراغ جلوگیری می کنند (۹). از آنجا که آتروپین وریدی با دوز معمول از سد خونی - مغزی عبور نمی کند نسبت به داروهای دیگر ارجح ترمی باشد. به هر حال در مطالعه Salmenpera نشان داده شد که آتروپین وریدی با نیمه عمر ۲-۳ ساعت تنها مختصری از طول مدت اثر مورفین اینتراتکال را پوشش میدهد، این موضوع بویژه وقتی که باید دوزهای کوچک تر برای جلوگیری از عوارض آتروپین مانند تاکی کاردی، خشکی دهان و سایر تأثیرات سیستمیک شایع، استفاده شود بیشتر قابل درک می باشد (۱۰)، و از آنجاییکه در سال ۱۹۹۶ به صورت تئوری و با تحقیقات آزمایشگاهی نشان داده شد که آتروپین اینتراتکال با تأثیر بر روی سیستم عصبی مرکزی، دارای اثرات محیطی کمتری بوده و در نتیجه باعث کاهش عوارض آن می شود. در راستای آن مطالعه ای توسط Ramaioli در سال ۱۹۹۶ که با هدف بررسی میزان رضایت بیماران بعد از عمل انجام شد، که به یک گروه آتروپین وریدی و به گروه دیگر آتروپین اینتراتکال داده شد و نتایج نشان داد که میزان رضایت بعد از عمل در بیمارانی که آتروپین اینتراتکال دریافت کرده بودند نسبت به گروه دیگر بسیار

بالا بود. همچنین در مطالعه Baciarello در ۲۰۱۱ نیز میزان جلوگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی سزارین در گروهی که آتروپین اینتراتکال دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که آتروپین وریدی دریافت کرده بودند و گروه کنترل بالاتر بود (7).

در مطالعه ما نیز تمام بیمارانی که آتروپین اینتراتکال دریافت کرده بودند دچار تهوع و استفراغ نشدند در حالیکه این میزان در گروه کنترل ۱۷ درصد بود. که این نشان دهنده تاثیر قوی آتروپین به صورت اینتراتکال در پیشگیری از تهوع و استفراغ می باشد.

در بعضی از مطالعات حیوانی آتروپین با تاثیر بر روی راههای عصبی تحتانی باعث کاهش تعدیل گیرندهای ضد درد می شود (۱۱). گزارشات ضد و نقیضی در مورد رابطه سیستم کولینرژیک و مسیرهای درد وجود دارد تزریق نخاعی و سیستمیک آگونیستهای موسکارینی و مهار کننده های کولین استراز باعث اثر ضد درد گردیده آتروپین اثر ضد درد فیزوستیگمین و حتی مورفین را کاهش داده است. بر عکس در گزارشات دیگری بلوک سیستم کلینرژیک نیز القاء بی دردی نموده است. در مطالعه ایی که توسط گل بیدی و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر روی موشهای صحرایی انجام شد، تزریق داخل نخاعی آتروپین باعث القاء هیپرالژزی در دوز بالا شد (12).

مدارک قابل دسترس کمی از مطالعات حیوانی و انسانی در دسترس است که نشان می دهد آتروپین باعث بی دردی بعد از عمل جراحی می شود (۱۳، ۱۴). در مطالعه Baciarello در سال ۲۰۱۱ تزریق آتروپین به صورت اینتراتکال با مورفین در بیماران سزارینی باعث کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل شد ولی تاثیری در اثرات ضد دردی مورفین نداشت (7). در مطالعه ما نیز دریافت آتروپین اینتراتکال در گروه مداخله نسبت به کنترل نه تنها در جلوگیری از اثرات ضد دردی مورفین تداخلی ایجاد نکرد بلکه تعداد افرادی که بعد از عمل دارای میزان درد بر اساس سیستم vas بالاتر از ۳ بودند در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بودند همچنین زمان شروع درد بیشتر افراد گروه

مداخله در ۶ ساعت دوم بود در حالیکه بیشتر افراد گروه شاهد در ۶ ساعت اول درد داشتند. که این نتیجه از نظر تنوریک و همچنین در مطابقت با مطالعات قبلی درای تناقض میباشد و نشان می دهد آتروپین اینترتکال باعث طولانی شدن اثرات ضد درد مورفین اینترتکال می شود, همچنین باید دقت داشت که در مطالعه ای که انجام دادیم از دوز پایین آتروپین اینترتکال استفاده شده که شاید دوز پایین آتروپین اینترتکال باعث بی دردی می شود که باید در این زمینه تحقیق بیشتری شود , همانطور که دوز پایین آتروپین وریدی باعث برادی کاردی و دوز بالای آن باعث تاکی کاردی می شود.

پیشنهاد:

در اعمال جراحی که اسپاینال آنستزی (با اضافه کردن مورفین) همراه با تهوع و استفراغ می باشد (سزارین ، آرتروسکوپی زانو...) با اضافه کردن آتروپین می توان به احتمال زیاد جلوی تهوع و استفراغ را گرفت.

موارد زیر پیشنهاد می گردد:

۱. انجام مطالعات گسترده تر در مورد اثر آتروپین اینترتکال همراه با لوکال آنستتیک ها بدون اضافه کردن مخدرها.
۲. انجام مطالعات دیگری با حجم نمونه های بیشتر به صورت مقایسه اثر آتروپین اینترتکال با سایر دارو های ضد تهوع.
۳. بررسی راههای اثر آتروپین اینترتکال و اثرات آن بر روی گـیرنده های درد در مقایسه با مورفین.
۴. بررسی میزان دریافت شیاف دیکلوفناک با شروع درد
۵. بررسی سایر عوارض مورفین با دریافت آتروپین اینترتکال

فصل ششم : خلاصه

فصل ششم : خلاصه

در نهایت آنچه از این تحقیق بدست می آید این است که آتروپین اینترتکال منجر به کاهش تهوع و استفراغ ناشی از مورفین اینترتکال می شود و همچنین باعث افزایش طول مدت بی دردی ناشی از مورفین اینترتکال می شود که این با مطالعات قبلی انجام شده مطابقت دارد.

خلاصه انگلیسی

Abstract

Introduction:

Adding Morphine to drugs using in local anesthesia, causes long lasting Analgesia after surgeries, but its event is Nausea & Vomiting. The aim of this study is to survey the Nausea & Vomiting after using Intrathecal morphine in patients undergoing lower limb surgeries.

Methods:

This blind clinical study performed on 120 patients aged from 40-70 years and Class I and II of American social anesthesia (ASA). Patients divided into 2 groups by random allocation, A and B, each group include 60 patients. Statistic analysis done with software SPSS 14. Quantity variables were based on outcomes from independent T-test and MANOVA. Quality variables were based on ka-square test and Fisher's exact test. Spinal anesthesia performed for each group with 2/5cc Hyperbaric Bupivacaine 0/5% and 0/2mg (1cc) Intrathecal morphine. Patients received 0/1mg (1cc) Intrathecal atropine in group A and 1cc normal-saline 0/9%. Then on the basis of provided check-list, the nausea & vomiting checked during 24h after surgery (every 1h for 6h after surgery, then during 6h and 12h after surgery). The heart rate and blood pressure changes checked at 3, 5, 10 and 15 minutes after performing Intrathecal atropine. In this study, the rate of analgesia surveyed for 12h every 2h.

Outcomes:

Changes in hemodynamic symptoms before performing drug and also at 3, 5, 10 and 15 minutes after injection, there was no meaningful statistic difference ($P>0/05$). None of the sample groups show nausea & vomiting while this amount in warrant group was 17%, and this difference was meaningful statistically ($P=0/000$). In surveying the rate of pain in 2 groups, the warrant group had more samples (26 patients) than intervention group (14 patienys), and had VAS>3 which was meaningful statistically ($P=0/04$).

Conclusion:

Results show that using Intrathecal Atropine to prevent nausea & vomiting from Intrathecal Morphine in patients undergoing lower limb surgeries, has tremendous role and causes no hemodynamic changes. using Intrathecal Atropine not only causes disorder in relieving pain after surgery, but also lengthens analgesia.

Keywords:

Anesthesia- local anesthesia- Intrathecal Atropine- Intrathecal Morphine- Nausea & Vomiting- lower limb surgeries.

منابع

**1. MICHEAL K.URBAN.MILLER ' S ANESTHESIA SEVENTH EDITION volume(2)
2010 chapter 70 page 2248 paragraph 6-8**

**2. DEMIRARAN.Y/ YUCEL.I/ AKCALI.G/ DEGIRMENCL.E/ SEZEN.G/
ISKENDER.A /Adding Intrathecal Morphine To Unilateral Spinal
AnesthesiaResults In Better Pain Relief Following Knee Arthroscopy.J. Anesth
2008;(22)367-372**

**3. YAMAGUCHI.H . MD/ WATANABE.S. MD/ MOTOKAWA.K. MD/
ISHIZAWA.Y. MD/ Intrathecal Morphine Dose-Response Data For Pain Relief
Aft er Cholecystectomy . Anesth Aanalg 1990;(70)
168-71**

**4. DAVID L.BROWN.MILLER ' S ANESTHESIA SEVENTH EDITION volume(2)
2010 chapter 51 page 1618 paragraph 5**

**5. STEIN.D . MD/ BRINBACH .D. MD/ DANZER.B. MD/ KURODA.M. MPH/
GRUNEBAUM.A. MD/.THYS.D. M/Acupressure Versus Intravenous
Metoclopramid To Prevent Nausea And Vomiting During Spinal Anesthesia
For CS. Anesth Angla 1997;(84)342-5**

**6. . SH PIRAT.A. MD/ TUNCAY.S. MD/ TORGAY.A. MD/ CANDAN.S. MD/
ARSLAN.G. MD/Ondansetron Orally Disintegrating Tablets Versus
Intravenous Injection For Prevention Of Intrathecal Morphine-Induced
Nausea And Vomiting And Pruritus In Young Male Anesth Analg
2005;(101)1330-6**

7. BACIARELLO. M/CORNINI .A/ ZASE. M/PEDONA.P /SCROFANI. G/ VENUTIF. S/ FANELLI. G/Intrathecal Atropin To Prevent Postoperative Nausea And Vomiting After CS : a randomized controlled trial . Minerva Anestesiologica 2011;77(8):781-8

8. Ramaioli F, De Amici D. Central antiemetic effect of atropine: our personal experience. Can J Anaesth 1996;43:1079.

9.McCarthy BG, Peroutka SJ. Differentiation of muscarinic cholinergic receptor subtypes in human cortex and pons: implications for anti-motion sickness therapy. Aviat Space Environ Med 1988;59:63-6.

10. Salmenpera M, Kuoppamaki R, Salmenpera A. Do anti cholinergic agents affect the occurrence of postanaesthetic nausea? Acta Anaesthesiol Scand 1992;36:445-8

11. Wess J, Duttaroy A, Gomeza J, Zhang W, Yamada M, Felder CC *et al.* Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice: a review. Life Sci 2003;72:2047-54.

13.Honda K, Ando S, Koga K, Takano Y. The spinal muscarinic receptor subtypes contribute to the morphine-induced antinociceptive effects in thermal stimulation in mice. Neurosci Lett 2004;371:285

14. Ho KM, Ismail H, Lee KC, Branch R. Use of intrathecal neostigmine as an adjunct to other spinal medications in perioperative and peripartum analgesia: a meta-analysis. Anaesth Intensive Care